

BEST AVAILABLE COPY

ROYAUME DE BELGIQUE

636828

N° 636.828



Classification Internationale :

C 07 d A 61 k

Brevet pris en considération le

2-3-1964

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES  
ET DE L'ÉNERGIE

## BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Économiques et de l'Énergie,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;*

*Vu le procès-verbal dressé le 20 août 1963 à 14 h. 10*

*au greffe du Gouvernement provincial du Brabant ;*

### ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Société dite : MANUFACTURE DE PRODUITS  
PHARMACEUTIQUES A. CHRISTIAENS S.A.,

60, rue de l'Etuve à Bruxelles,

repr. par les Bureaux Vander haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Compositions pharmaceutiques cholérétiques.

(Inv. Mr A.H.S. Georges).

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 2 mars 1964.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

J. HAMELS

636826

18 717

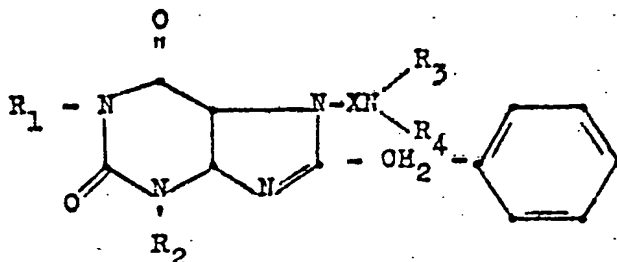
DB/NA

La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques possédant une activité cholérétique remarquable.

On sait que la théophylline possède, en plus de ses propriétés antispasmodiques et vasodilatatrices bien connues, une certaine activité cholérétique. Cette dernière activité est cependant bien insuffisante pour justifier l'administration de théophylline pour ses seules vertus cholérétiques.

Or, on a découvert à présent, non sans surprise, que certains dérivés de la théophylline et de composés analogues possèdent une activité cholérétique remarquable, qui dépasse très largement celle de la théophylline. Certains de ces dérivés présentent même une activité cholérétique supérieure à celle d'agents cholérétiques connus.

Les composés doués de propriétés cholérétiques auxquels la présente invention se rapporte répondent à la formule générale:



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$ , qui peuvent être identiques ou différents, désignent des radicaux alcoyle inférieurs, tels que des radicaux méthyle,  $X$  désigne un radical de formule  $(CH_2)_n$  dans

636826

7-(isopropylamino-éthyl)-8-benzylthéophylline  
7-[N-(diéthylaminopropyl)-aminoéthyl]-8-benzyl-  
théophylline  
7-(N-méthyl-N-butyl-aminoéthyl)-8-benzylthéophylline  
7-(N- $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -phényléthylaminoéthyl)-8-benzylthéo-  
phylline  
7-(1'-furfurylaminoéthyl)-8-benzylthéophylline  
7-(hexaméthylèneiminoéthyl)-8-benzylthéophylline  
7-(hexylaminoéthyl)-8-benzylthéophylline  
7-(isoamylaminoéthyl)-8-benzylthéophylline  
7-(isoamylaminopropyl)-8-benzylthéophylline  
7-(hexylaminopropyl)-8-benzylthéophylline  
7-(cyclohexylaminopropyl)-8-benzylthéophylline  
7-(pipéridinopropyl)-8-benzylthéophylline  
7-(hexaméthylèneiminopropyl)-8-benzylthéophylline  
7-(isoamylaminobutyl)-8-benzylthéophylline  
7-(hexylaminobutyl)-8-benzylthéophylline  
7-(cyclohexylaminobutyl)-8-benzylthéophylline  
7-(pipéridinobutyl)-8-benzylthéophylline  
7-(hexaméthylèneiminobutyl)-8-benzylthéophylline  
7-(N- $\beta$ -hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzylthéophylline  
7-(N-méthyl-N- $\beta$ -hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzyl-  
théophylline  
7-(N-éthyl-N- $\beta$ -hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzyl-  
théophylline  
7-(N-bis- $\beta$ -hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzyl-théo-  
phylline  
7-(N- $\beta$ -hydroxypropylamino-éthyl)-8-benzyl-théophyl-  
line  
7-(N- $\alpha$ -diméthyl- $\beta$ -hydroxyéthylamino-éthyl)-8-benzyl-  
théophylline

636823

table. Par une ouverture médiane pratiquée dans la région épigastrique de la paroi abdominale, on découvre le duodénum en écartant légèrement le lobe hépatique qui le recouvre. On extériorise l'anse duodénale de façon à reconnaître le cholédoque, par transparence, dans le feuillet mésentérique.

Le cholédoque étant repéré, on le dégage prudemment dans sa portion juxtahépatique sur une longueur de 2 à 3 mm et on y pratique un pertuis dans lequel on introduit une très fine canule en verre prolongée par un fin tube en polyéthylène. La canule étant assujétie par une ligature, on replace les organes en position normale et on referme la paroi abdominale au moyen d'une agrafe. A partir de ce moment, l'animal est maintenu dans une enceinte où règne une température de 30°.

Le cathéter en polyéthylène est abouché à un récipient à orifice très étroit (pour éviter l'évaporation) préalablement taré et situé à un niveau plus bas que l'animal afin de ne créer aucune contrepression hydrostatique susceptible de gêner le libre écoulement de la bile.

Lorsque la bile affleure à l'extrémité libre du cathéter, le produit à examiner est administré par voie veineuse dans une veine saphène et on déclenche un chronomètre. Aussitôt après, l'animal reçoit par voie sous-cutanée une injection de 7 ml d'eau physiologique afin de lui assurer une hydratation convenable.

Le flacon collecteur de bile est pesé de demi-heure en demi-heure pendant 4 heures.

La demanderesse a effectué des essais selon le procédé décrit ci-dessus avec divers composés de formule I, ainsi qu'avec les composés connus, tels que la théophylline et un composé cholérétique bien connu, à savoir l' $\alpha$ -(hydroxy-

636828

Ce tableau montre que les composés utilisés dans les compositions pharmaceutiques suivant l'invention, en particulier la 7-(morpholinoéthyl)-8-benzyl-théophylline, possédant une activité cholérétique remarquable, cette activité étant étonnamment plus élevée que celle de la théophylline et parfois supérieure à celle d'un agent cholérétique courant [α-(hydroxy-1-cyclohexyl)butyrate de sodium].

Les compositions pharmaceutiques cholérétiques suivant l'invention peuvent se présenter sous forme de préparations solides ou liquides à administrer par la voie buccale, sous forme de suppositoires ou sous forme de préparations liquides à administrer par la voie parentérale (intramusculaire ou intraveineuse).

Les exemples suivants donnés à titre illustratif et non limitatif décrivent quelques compositions pharmaceutiques suivant l'invention:

EXEMPLE 1.

Comprimés contenant 300 mg d'ingrédient actif

- chlorhydrate de 7-(morpholinoéthyl)-8-benzylthéophylline:
- excipient

300 mg

q.s.

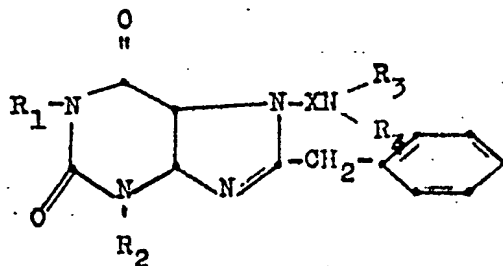
Ces comprimés peuvent contenir des excipients courants, tels que talc, stéarate de magnésium, amidon, saccharose, lactose, gélatine, de même que des colorants par exemple tartrazine jaune Sunset, amarante, érythrosine, indigotine, noir brillant, agents aromatisants et agents de conservation commun.

Au lieu de comprimés, on peut fabriquer aussi des dragées en utilisant des agents de dragéification ou d'enrobage communs, tels que saccharose, gomme arabique, sandaraque, etc.

636826

REVENDEICATIONS.

1.- Compositions pharmaceutiques cholérétiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif au moins un composé de formule:



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$ , qui peuvent être identiques ou différents, désignent des radicaux alcoyle inférieurs, tels que des radicaux méthyle,  $X$  désigne un radical de formule  $(CH_2)_n$  dans lequel  $n$  est un nombre entier inférieur à 4,  $R_3$  et  $R_4$  désignent des radicaux alcoyle inférieurs, aryle, alcoylaryle, hydroxylcoyle, hydroalcoylaryle ou forment avec l'atome d'azote adjacent un noyau hétérocyclique éventuellement substitué,  $R_3$  pouvant également désigner un atome d'hydrogène, auquel cas  $R_4$  désigne un radical alcoyle, aryle ou alcoylaryle, éventuellement sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmacologiquement acceptable.

2.- Compositions pharmaceutiques cholérétiques, suivant la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif de la 7-(morpholinoéthyl)-8-benzyl-théophylline, éventuellement sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmacologiquement acceptable.

3.- Compositions pharmaceutiques cholérétiques suivant la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif de la 7-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-8-benzyl-théophylline, éventuellement sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmacologiquement acceptable.